ANEXO TÉCNICO

1.1. CONDICIONES TÉCNICAS MÍNIMAS O ESENCIALES DEL BIEN O SERVICIO OBJETO DE LA CONTRATACIÓN

GRUPO	SEGMENTO	FAMILIA	CLASE	PRODUCTO	CÓDIGO UNSPSC	DESCRIPCIÓN
(E) Productos de Uso Final	51000000	51140000	51142200	51142222	51142222	Hidrocloruro de Hidromorfona

1.1.1. DESCRIPCIÓN DEL OBJETO DE LA CONTRATACIÓN

Teniendo en cuenta las necesidades actuales del Fondo Nacional de Estupefacientes, la cantidad de medicamento a fabricar es la siguiente:

MEDICAMENTO (*)	CANTIDAD A FABRICAR
HIDROMORFONA CLORHIDRATO 2 mg/mL	Hasta 180.000 cajas plegadizas x 10 ampollas cada una (**)

*El medicamento deberá ser fabricado bajo las Buenas Prácticas de Fabricación y conforme a la legislación sanitaria vigente que aplique para la fabricación de formas farmacéuticas estériles en Colombia, lo descrito en los anexos 4 y 6 de los informes 37 y 45 de la Organización Mundial de la Salud - OMS, así como en la Resolución 1160 de 2016, lo dispuesto en el dossier técnico que reposa en el INVIMA para dicho medicamento y en conformidad con el proceso de fabricación estandarizado a la fecha.
** La cantidad real de presentaciones comerciales que recibirá el -FNE- de parte del contratista, será la que resulte de la conciliación del producto terminado de cada lote, revisado y aprobado para su recepción. -FNE- sólo pagará al contratista las presentaciones comerciales que sean recibidas en sus instalaciones.

1.1.2. ESPECIFICACIONES FARMACOPÉICAS PARA EL PRODUCTO TERMINADO

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD (*)	REQUERIMIENTOS
Descripción	Conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA.
Identificación	El espectro de absorción IR de la solución así obtenida presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de ER Clorhidrato de Hidromorfona USP.
Valoración UV	Contiene 95% y no más de 105% de la cantidad declarada de clorhidrato de Hidromorfona.
Volumen ampolla	Conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA.
pH	3,5 - 5,5 <791>
Endotoxinas bacterianas	No más de 88,0 Unidades USP de Endotoxina x mg de clorhidrato de Hidromorfona <85>
Esterilidad	Ausencia de crecimiento microbiano en 14 días <71>
Uniformidad de Contenido	Cumple los requisitos del capítulo <905> de la USP
Otros requisitos	Cumple con los requisitos en medicamentos inyectables y en implantes <1>
	Material particulado: La solución es esencialmente libre de material particulado, que pueda ser observado en inspección visual <790>

	Partículas subvisibles: Partículas mayores a 10 micras: Máximo 3000 por ampolla, Partículas mayores a 25 micras: Máximo 300 por ampolleta <788>
Envase y almacenamiento	Conservar en envases monodosis o multidosis, preferentemente de vidrio de Tipo I. Proteger de la luz.

(*) Característica de calidad dispuesta en la Farmacopea Americana (USP) vigente, de acuerdo a lo señalado en el artículo 129 del Decreto Ley 019 de 2012 modificado por el artículo 95 del Decreto Ley 2106 de 2019 y en el parágrafo 1, artículo 22 del Decreto 677 de 1995.
Nota 1. Cumplir con los criterios de la Farmacopea Americana (USP): <232> Impurezas Elementales – Limites y <233> Impurezas Elementales Procedimientos
Nota 2. Cumplir con los criterios de la Farmacopea Americana (USP): <476> Control de Impurezas Orgánicas en Fármacos y medicamentos y <1086> Impurezas en Fármacos y productos Farmacéuticos.
Nota 3. Cumplir con los criterios de la Farmacopea Americana (USP): <1469> Nitrosaminas como impurezas.

1.1.3. FORMULA CUALI - CUANTITATIVA DEL LOTE ESTÁNDAR DE FABRICACION

Conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA el cual soporta el Registro Sanitario del medicamento Hidromorfona Clorhidrato 2 mg/mL solución inyectable ampolla x 1mL.

1.1.4. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE

1.1.4.1. ENVASE PRIMARIO

Ampolla de vidrio ámbar tipo I pirograbada en amarillo, con aros de seguridad verde y azul, conforme a la información que reposa en el dossier radicado en el INVIMA.

1.1.4.2. ENVASE SECUNDARIO

Caja plegadiza con capacidad de 10 ampollas x 1 mL c/u, Los colores del arte de la caja, material (cartón) y dimensiones de la misma son los definidos en el Dossier Técnico y el Expediente vigente en el INVIMA.

1.1.4.3. SELLO DE SEGURIDAD

La caja plegadiza debe tener sello de seguridad en las dos (2) aletas de cierre.

1.1.4.4. CODIGO DE BARRAS

En la caja plegadiza deberá incluir la impresión de un código de barras para identificación y trazabilidad única del producto.

1.1.4.5. CONTENIDO DEL ETIQUETADO DE LA CAJA PLEGADIZA Y PIROGRABADO DE LA AMPOLLA

La información dispuesta en las cajas plegadizas del medicamento deberá estar acorde con lo establecido en el artículo 72 del Decreto 677 de 1995, el Decreto 843 de 2016 ambos proferidos por el Ministerio de Salud y Protección Social y demás normatividad vigente en la materia. Las artes impresas a color y de la ampolla, el inserto y la caja plegadiza deben corresponder a las ultimas autorizadas por la Entidad Sanitaria INVIMA y, deben hacerse llegar a las instalaciones del Fondo Nacional de Estupefacientes una vez se cumplan los requisitos de perfeccionamiento y ejecución del contrato, con el fin de ser evaluadas y aprobadas por el Supervisor del mismo, de forma que puedan ser utilizadas en el proceso de acondicionamiento del medicamento objeto del contrato.

La información tanto de las cajas plegadizas como de las etiquetas deberá disponerse bajo los lineamientos de los citados Decretos ostentando entonces como mínimo la siguiente información:

- Leyenda y logotipo de identificación del Fondo Nacional de Estupefacientes Ministerio de Salud y Protección Social, así como del Programa Posconsumo Punto Azul.
- Debe cumplir con las leyendas estipuladas en el Registro Sanitario del medicamento.
- Nombre y ubicación del laboratorio fabricante.
- La caja plegadiza debe contener impreso lote y fecha de vencimiento.
- Leyenda "Manténgase fuera del alcance de los niños".
- Almacénese a temperaturas y Humedad Relativa, especificadas por el fabricante.
- Leyenda: "Venta bajo fórmula médica".
- Así mismo, se deberán colocar la línea de Farmacovigilancia del Fondo Nacional de Estupefacientes para Bogotá 2898569 y fuera de Bogotá a la línea nacional 018000123331.

1.1.4.6. INSERTO

Conforme a la información que reposa en el expediente radicado y aprobado en el INVIMA, y lo expresado en el Decreto 334 del 08 de marzo de 2022.

Texto del Inserto: Debe corresponder al Registro Sanitario y estar conforme a lo establecido en el Decreto 677 del 26 de abril de 1995 y Decreto 334 del 08 de marzo de 2022, y contener como mínimo la siguiente información:

- Debe incluir el nombre del medicamento, concentración, composición, posología, vía de administración, contraindicaciones y advertencias.
- Debe especificar condiciones de almacenamiento.
- Debe tener número de lote y fecha de vencimiento.

1.1.5. EMBALAJE

Caja de cartón corrugado con dimensiones acordes a las de las cajas plegadizas que contiene. Cada caja corrugada debe estar rotulada e identificada con el nombre del medicamento, lote, cantidad de unidades comerciales por caja, fecha de vencimiento del medicamento, N° de caja de un total de ___, y contar con firma de revisado.

Tener en cuenta, que las dimensiones de las estibas del -FNE- son: 1,20m x 1,10m.

La Caja Corrugada deberá estar fabricada con materiales que aseguren la integridad del medicamento y faciliten su transporte de acuerdo con las normas técnicas vigentes que rigen para tal fin.

1.1.6. REQUISITOS TÉCNICOS PARA LA FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO

Se verificó el previo cumplimiento por parte del laboratorio Farmacéutico de los siguientes requisitos técnicos:

a) Encontrarse incluido, con su domicilio actual, como fabricante en el Registro Sanitario vigente del medicamento Hidromorfona Clorhidrato 2 mg/1mL solución Inyectable de igual forma, contar con estudios de estabilidad acelerada y natural realizados sobre lotes del medicamento fabricados en las instalaciones incluidas en el Registro Sanitario.
b) Contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes, emitido por INVIMA, que lo faculta para la fabricación de formas farmacéuticas líquidos inyectables, en las condiciones que se requieren, según la Resolución 3028 de 2008, del Ministerio de Salud y Protección Social.
c) Contar con resultados favorables de los estudios de estabilidad natural del medicamento a fabricar conforme a los requerimientos técnicos establecidos en el parágrafo segundo del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 del hoy Ministerio de Salud y Protección Social.

d) Contar con un programa de estudios de estabilidad rutinarios en condiciones de envejecimiento natural, como una ma- nera de establecer la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción de los lotes que están en el mercado, conforme al numeral 3.14 del numeral 3 de la Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de esta- bilidad de medicamentos, acogida por la Resolución 3157 de 2018.
e) Contar con cabinas de estabilidad, calificadas y validadas para realizar estudios de estabilidad que cumplan parámetros técnicos de Zona Climática IV B (30±2°C y HR 75%± 5%) o en su defecto tener subcontratada una empresa que esté habilitada para prestar este servicio cumpliendo con la normatividad vigente.
f) Contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio vigentes, otorgado por INVIMA que lo faculta para realizar análisis de formas farmacéuticas Liquidas inyectables en las condiciones que se requieran.
g) Disponer de instalaciones (espacios seguros) donde se almacenará bajo las Buenas Prácticas de Almacenamiento el principio activo y su respectivo estándar de referencia primario, durante toda la ejecución del contrato.
h) Cumplir la normatividad vigente para el correcto almacenamiento de materias primas de control especial, estándares, producto en proceso y terminado, y muestras de retención de medicamentos.
i) El proceso de fabricación debe corresponder con lo establecido en el dossier técnico que ampara la expedición del Registro Sanitario para el medicamento, así mismo, los análisis de materias primas, controles en proceso y producto terminado deben ser acordes con las especificaciones de la USP vigente.
j) Cumplir con lo dispuesto en el artículo 146 del Decreto 677 de 1995, reglamentado en la resolución 2024015321 de 2024 con referencia a los programas de Farmacovigilancia e informes de seguridad cuando aplique.

1.1.7. CÁLCULO DE LA MATERIA PRIMA PARA LA FABRICACIÓN DE LOS LOTES

La cantidad a fabricar para el presente contrato para el medicamento Hidromorfona Clorhidrato 2 mg/mL Solución inyectable, es hasta por la cantidad de 180.000 cajas plegadizas por 10 ampollas cada una, es decir, 1.800.000 ampollas x 1 mL c/u. Conforme al dossier técnico, el tamaño de lote industrial definido es el reportado por cada fabricante al INVIMA.

Para el cálculo de la materia prima requerida para la fabricación de cada lote del medicamento, se considera que:

- De acuerdo con el dossier técnico, se debe tener en cuenta un volumen de llenado máximo equivalente a 1,15 mL
- Exceso del principio activo es del 1,6%.
- Respecto al factor de pureza según la valoración, de materia prima Hidromorfona Clorhidrato se tiene potencia de 98,0% en base húmeda.
- Cantidad de materia prima requerida para adelantar análisis requeridos y muestra de retención, los cual es de 40 gramos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y la cantidad de cajas plegadizas requeridas para la fabricación del medicamento, el cálculo de la materia prima se determina de la siguiente forma:

$$Cantidad\ MP = (1.800.000\ Ampollas * (\frac{1{,}15\ ml}{Ampolla}) * (\frac{2\ mg}{1mL}) * (\frac{1\ Kg}{1.000.000\ mg}) * (\frac{1{,}016}{1}) * (\frac{100\%}{98\ \%}))$$

$$+ 0{,}04\ Kg = 4.332\ Kg$$

En total, para la fabricación del objeto contractual se requiere la cantidad de 4,332 Kg de Hidromorfona Clorhidrato y teniendo en cuenta el valor promedio de la materia prima disponible en el Almacén del FNE ($ 27.353.067,0471 por Kg, tomado del sistema de inventarios NOVASOFT), el costo total de la materia prima requerida para la fabricación sería de $. $ 118.493.486.447,89

NOTA 1: Para efectos de la ejecución contractual se hará entrega al contratista en su totalidad de la materia prima correspondiente a 4.332 Kg para la fabricación del medicamento, incluido en la misma la cantidad para adelantar los respectivos análisis de calidad y posterior almacenamiento como muestra de retención. No obstante, si una vez analizada la materia prima, la misma ostenta un

.

NOTA 2: En caso que se requiera materia prima adicional para fabricar las unidades contratadas, se deberá atender el siguiente procedimiento:

a. El contratista justificará de manera debida las razones para requerir materia prima adicional.
b. El supervisor analizará las razones y aprobará por escrito la entrega de materia prima adicional.
c. Se debe ajustar por parte del contratista el valor amparado en la garantía de BUEN MANEJO Y CUSTODIA DE LA MATERIA PRIMA Y ESTÁNDARES DE REFERENCIA, teniendo en cuenta el valor de inventario al momento de la entrega de la materia prima.

NOTA 3: Toda materia prima que sea entregada por el -FNE- para efectos del contrato de fabricación, será siempre acompañada de una copia del certificado de análisis de calidad del fabricante y una copia del certificado de análisis de calidad local realizado por un laboratorio autorizado. Se suma a esto el hecho de que el almacén del Fondo Nacional de Estupefacientes cumple con Buenas Prácticas de Almacenamiento lo que permite asegurar que la materia prima disponible para la manufactura del medicamento objeto del contrato, se ha almacenado hasta su entrega al contratista, bajo las condiciones establecidas por el fabricante de la misma, garantizando su calidad en el tiempo y hasta su vida útil. No obstante, de presentarse un resultado fuera de especificación en los atributos de calidad de dicha materia prima una vez sea analizada por el contratista y previo a la manufactura del medicamento, se podrían adelantar las siguientes acciones:

1. El contratista deberá presentar al -FNE- informe en el que se detalle, analicen y determinen las causas del fuera de especificación de la materia prima de acuerdo al proceso que establezca en su sistema de gestión de calidad. Si como resultado del análisis no se le puede atribuir al contratista el fuera de especificación de la materia prima, el -FNE- evaluará la posibilidad de entregar una materia prima distinta, esto, de contar en el almacén con existencias de la misma.

2. Proceder a la manufactura del medicamento solo con la materia prima que cumpla con las especificaciones de calidad para la producción del mismo.

Firmado digitalmente por Juan Sebastian Trujillo Amaya

JUAN SEBASTIAN TRUJILLO
Coordinadora GIT Medicamentos

Elaboró: Jvasquezt